

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07020

研究課題名(和文) 時計遺伝子BMAL1の機能低下による肥満形成のメカニズム

研究課題名(英文) The mechanism of obesity formation by loss of function of the clock gene BMAL1

研究代表者

榛葉 繁紀 (SHIMBA, Shigeki)

日本大学・薬学部・教授

研究者番号：20287668

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：【目的】概日時計の障害は肥満の原因となる。本研究では、概日時計の中心である時計遺伝子Bmal1を脂肪組織特異的に欠損マウスを用いて概日リズムの機能低下による肥満形成のメカニズムを解析した。【結果】褐色脂肪細胞特異的なBmal1欠損によりマウスは、エネルギー消費の低下と肥満が観察された。さらに脂肪組織特異的にBmal1を欠損したマウスは、インスリン感受性の亢進しており、その結果、脂肪細胞の肥大化が観察された。【結論】以上の結果は、BMAL1の減少、すなわち概日時計の機能低下は、熱産生の低下ならびにインスリン感受性を亢進させることで肥満を誘発することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脂肪細胞は、従来、単に中性脂肪を蓄積する受け身の細胞として認識されてきたが、肥満遺伝子の産物であるレプチンの発見以来、内分泌細胞として積極的にエネルギー代謝調節に重要な役割を果たすこと、そしてその機能低下により様々な疾病が発症することが明らかにされてきた。したがって、本研究は、単に脂肪細胞機能の調節におけるBMAL1の新たな役割を解明するにとどまらず、脂肪細胞の機能変化に起因した疾病の発症並びにその時間薬物治療の分子基盤、さらにはメタボリックシンドロームの一次予防を目指した「規則正しい生活の励行」に科学的エビデンスを与えるものである。

研究成果の概要(英文)：Purpose: Disruption of the circadian clock induces obesity. In this study, we analyzed the mechanism by which impaired circadian rhythm function in the mice adipose tissue induces obesity using the adipose tissue-specific Bmal1knockout mice. Results: Brown adipocyte-specific Bmal1 deficiency resulted in reduced energy expenditure and obesity in mice. Furthermore, mice lacking Bmal1 in the white adipose tissue showed an increase in insulin sensitivity, resulting in hypertrophy of adipocytes. The respiratory quotient of the white adipose tissue-specific Bmal1 KO mice lacked circadian rhythm and was high throughout the day. In addition, a decrease in the amount of free fatty acids in the blood was observed during the resting period. Conclusion: These results indicate that a decrease in the level of BMAL1, i.e., impaired circadian clock function, induces obesity by decreasing heat production and increasing insulin sensitivity.

研究分野：代謝学

キーワード：体内時計 肥満 Bmal1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肥満は、糖尿病、高血圧及び脂質異常症の主因であり、ひいては動脈硬化をはじめとする様々な致死的な疾患をひきおこす。その患者数を考慮すれば、これら生活習慣病の主因である肥満の成立すなわち脂肪細胞の機能を解明し、適切な予防法や新たな薬剤の開発は社会的要請である。肥満及びその関連疾患を呈する原因は多種多様であり、脂肪性食品からのエネルギー過剰摂取、交通手段の発達による運動不足、過度のストレスなどが挙げられる。興味深いことにシフトワークにより過体重のリスクが約 1.5 倍、そして肥満のリスクが約 2 倍に増加することが示されている。また 21 時以降に夕食を摂る割合が 20 年前に比較して約 3 倍に増加していることも夜型生活と肥満及び関連疾患発症との因果関係を予測させる(厚労省国民栄養調査)。さらには我が国におけるシフトワークに関する大規模疫学調査がまとめられ、その結果においても肥満関連疾患(特に虚血性心疾患)による死亡のリスクがシフトワークにより増大することが示されている(Fujino et al. Am J Epidemiol. 2006)。これらの結果は、生活時間帯のシフトによる体内時計システムの乱れが、肥満及び関連疾患発症のリスクファクターであることを示唆しており、事実、我々は、脂肪組織特異的に体内時計システムを失ったマウスの脂肪組織が重量化・肥大化する事を明らかにした。したがって、肥満者数及び関連疾患の患者数の増加の一方で働き方改革が望まれる現代社会において、体内時計システムの破綻による肥満及びその関連疾患発症のメカニズムの解明とその治療戦略に資する科学的エビデンスの提出は、喫緊の課題である。

2. 研究の目的

体内時計システムは複数の時計遺伝子から構成されており、時計遺伝子の中でも転写因子 Brain-Muscle Arnt Like Protein (BMAL1) が中心的な役割を果たす。ヒト BMAL1 の SNP 解析により BMAL1 が II 型糖尿病並びに高血圧発症と強い相関を持つこと、さらにはメタボリックシンドローム患者の脂肪組織における BMAL1 の機能不全が明らかにされ、体内時計システムの破綻と肥満関連疾患の発症とを結ぶ重要な因子として BMAL1 の存在がクローズアップされてきた。以上の知見を基に本研究は、体内時計システムの中心因子である BMAL1 を脂肪細胞特異的に欠損したマウス(A-BMAL1 KO マウス)の解析を通じて、体内時計システムの破綻による肥満形成メカニズムの解明を目指すものである。得られた結果は、肥満関連疾患に対する時間薬物治療の分子基盤を提示するものである。

3. 研究の方法

脂肪組織特異的 Bmal1 欠損マウス (A-Bmal1 KO) マウスは、Bmal1^{lox/lox} マウスをアディポネクチンプロモーター下流に Cre リコンビナーゼを組み込んだマウスと交配することにより作製した。褐色脂肪組織特異的 Bmal1 欠損マウス(BA-Bmal1 KO マウス)は、Bmal1^{lox/lox} マウスを Ucp1 プロモーター下流に Cre リコンビナーゼを組み込んだマウスと交配することにより作製した。アディポネクチン欠損マウスは、ジャクソン研究所(米国)より購入し、自家繁殖を行なった。

マウス肝臓トリグリセリド量を測定するために、Carlson 法で組織から脂質を抽出した。肝臓のコレステロール含有量を測定するために、Folch 法を用いて脂質を抽出した。トリグリセリド、コレステロール、非エステル化脂肪酸(富士フィルム和光純薬株式会社、大阪、日本)、インスリン(株式会社森永生物科学研究所、神奈川、日本)、コルチコステロン、およびコルチゾール(エンゾライフサイエンス株式会社)のレベルは、市販アッセイキットを使用して決定した。

ブドウ糖負荷試験(GTT)およびインスリン負荷試験(ITT)は、それぞれブドウ糖液(2g/kg 体重)またはインスリン(0.5U/kg 体重; Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA)の腹腔内注射を投与して実施した。マウスは、GTT では 16 時間、ITT では 6 時間の絶食に供された。グルコースレベルは、血糖値ストリップ(Arkay, Kyoto, Japan)を用いて注射の前後でモニターした。超低密度リポタンパク質(VLDL)分泌活性を測定するために、10 時間絶食したマウスをチロキサポール(0.5g/kg 体重)で処理した。血清サンプルを一定時間毎に採取し、トリグリセリド量を上記のように測定した。

遺伝子発現は RT-qPCR 法により測定した。すなわち RNAiso Plus (Takara Co., Ltd., Otsu, Japan)を用いて、組織から全 RNA を抽出した。逆転写酵素(Toyobo Co., Ltd., Osaka, Japan)を用いて全 RNA 1.0 µg から cDNA を合成し、SYBR Green PCR reagents (Promega, Madison, WI, USA)を用いて遺伝子発現量を測定した。なお mRNA 発現量は内部標準物質である 36B4 発現量に対して正規化し、相対発現量として表示した。

その他の実験に関しては、常法に従い遂行した。

動物実験に関しては、申請者が所属する日本大学が定める動物実験指針に従い、動物愛護の精神を持って行った。遺伝子組換え生物実験に関しては、機関承認を受け、指定された拡散防止実験施設内において、日本大学で定める取り扱い規則に基づき行った。

4. 研究成果

(1) 脂肪組織は、白色脂肪組織、褐色脂肪組織、そしてベージュ脂肪組織に大別され、それぞれの機能は、過剰な脂質の蓄積（白色脂肪組織）及び熱産生（褐色脂肪細胞、ベージュ脂肪細胞）である。そこで褐色脂肪組織における熱発生とエネルギー消費に及ぼす概日時計障害の影響を、褐色脂肪組織特異的 Bmal1 欠損マウス(BA-Bmal1 KO マウス)を用いて解析した。

通常食を用いて飼育した BA-Bmal1 KO マウスの体重は、コントロールマウスと比較して同程度であった。しかしながら BA-Bmal1 KO マウス褐色脂肪組織における Ucp1 の発現が上昇しており、深部体温の低下が示唆された。一方、BA-Bmal1 KO マウスでは震えや運動量が増加しており、これらの変化により正常なコア体温を維持していることが示唆された。

BA-Bmal1 KO マウスでは、BAT の脂肪酸利用の概日リズムが変調しており、BAT の熱産生と全身のエネルギー消費を軽度低下させた。そこで BA-Bmal1 KO マウスに対して高脂肪食負荷を行なった。その結果、BA-Bmal1 KO マウスは、Bmal1^{flox/flox} マウス以上の肥満を呈した。またその際に、摂食量に差異は認められなかった。

以上の結果は、エネルギーホメオスタシスの維持と肥満の予防に褐色脂肪細胞の概日時計が重要であることを示している。

(2) 次に白色脂肪組織におけるインスリン感受性を脂肪組織特異的 Bmal1 欠損マウス(A-Bmal1 KO マウス)を用いて解析した。

通常食を用いて飼育した A-Bmal1 KO マウスの体重は、Bmal1^{flox/flox} マウスと比較して同程度であったが、脂肪細胞の肥大化が認められた。A-Bmal1 KO マウスの呼吸商は概日リズムを欠いており、1日を通じて高値を示した。また休息期における血中遊離脂肪酸量の低下が認められた。インスリン負荷試験において、A-Bmal1 KO マウスは急激な血糖値の低下を示し、測定時間内において血糖値が回復することはなかった。そこでインスリン投与後のグルコースの分布を解析したところ、精巣上体脂肪組織ならびに皮下脂肪組織におけるグルコース取り込み量の増加が認められた。一方、骨格筋ならびに肝臓への分布は Bmal1^{flox/flox} マウスと同程度であった。次いで精巣上体脂肪組織におけるインスリンシグナル伝達活性を AKT のリン酸化の程度を指標に評価した。インスリンシグナル伝達活性は、Bmal1^{flox/flox} マウスと A-Bmal1 KO マウスの何れもが日内変動を示した。またいずれの時間においても A-Bmal1 KO マウスの方が高い伝達活性を示した。

以上の結果は、BMAL1 は微小環境（脂肪組織）におけるインスリン感受性制御していることを示している。

(3) 前項において A-Bmal1 KO マウス脂肪組織でのインスリン感受性の亢進が認められたことから、そのメカニズムを解析した。

A-Bmal1 KO マウスの遺伝子発現解析により脂肪組織において Bmal1 欠損に伴う Fgf21 の発現量増加が認められたことから脂肪細胞特異的 Bmal1/Fgf21 二重欠損マウスを作製・解析した。Fgf21 との二重欠損により脂肪細胞 Bmal1 欠損によるインスリン感受性の亢進は消失した。

以上の結果は、BMAL1 が FGF21 の発現調節を介して脂肪組織におけるインスリン感受性を制御すること、そしてその破綻が肥満を発症のメカニズムであることが示唆された。

(4) 脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンは、糖・脂質代謝制御や抗炎症作用など多彩な機能を示す生理活性物質である。インスリン感受性を更新する作用を持つことが知られており、また血中アディポネクチン濃度は日内変動を示す。またその発現の一部は BMAL1 により制御されていることが示唆されている。しかしながらその作用の時間依存性については明らかにされていない。アディポネクチンに依存したシグナル伝達を媒介する AMP キナーゼは、エネルギー代謝制御に加えて体内時計システムの調節にも関与しており、アディポネクチンシグナルと体内時計システムとの間にクロストークが存在することが予想される。そこでアディポネクチン欠損 (Adn (-/-)) マウスにおける糖・脂質代謝の概日リズムを解析した。

アディポネクチン欠損により、マウスの活動量ならびに摂食量が増加した。またアディポネクチン欠損は、肝臓及び血清脂質量の概日リズムに変化を与えた(図1)。全身の耐糖能、インスリン分泌能そして肝臓からの VLDL-トリグリセリド分泌活性に時間依存性が認められたが、これらはアディポネクチン欠損により消失した(図2)。アディポネクチン受容体

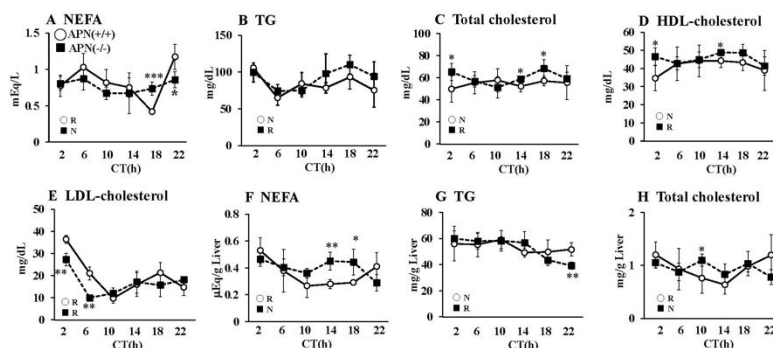


図1 アディポネクチン欠損による血清脂質量の変化

である AdipoR1 ならびに R2 の肝臓における発現量は概日リズムを示した。しかしながら、いずれの受容体に関しても Adn(-/-)マウスにおける発現ピークに時間的シフトが認められた。アディポネクチン欠損は、マウス肝臓、脂肪組織ならびに骨格筋における時計遺伝子の発現量ならびにその概日リズムに影響を与えなかった。

アディポネクチンは、その受容体を介して時計遺伝子非依存的に肝臓における糖・脂質代謝の概日リズムを制御することが示された。

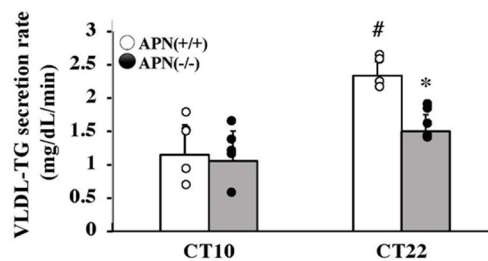


図2 アディポネクチン欠損による VLDL-トリグリセリド分泌能の変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ueda M, Kono J, Sengiku A, Nagumo Y, Mathis BJ, Shimba S, Taketo MM, Kobayashi T, Ogawa O, Negoro H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Bmal1 Regulates Prostate Growth via Cell-Cycle Modulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 11272
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms231911272.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Onuma S, Kinoshita S, Shimba S, Ozono K, Michigami T, Kawai M.	4. 巻 163
2. 論文標題 The Lack of Bmal1, a Core Clock Gene, in the Intestine Decreases Glucose Absorption in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqac119.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1210/endocr/bqac119.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wada T, Yamamoto Y, Takasugi Y, Ishii H, Uchiyama T, Saitoh K, Suzuki M, Uchiyama M, Yoshitane H, Fukada Y, Shimba S.	4. 巻 254
2. 論文標題 Adiponectin regulates the circadian rhythm of glucose and lipid metabolism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Endocrinol	6. 最初と最後の頁 121-133
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1530/JOE-22-0006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakata M, Kumari P, Kita R, Katsui N, Takeuchi Y, Kawaguchi T, Yamazaki T, Zhang B, Shimba S, Yada T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Circadian Clock Component BMAL1 in the Paraventricular Nucleus Regulates Glucose Metabolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 4487
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu13124487.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Aoyama S, Kim HK, Hirooka R, Tanaka M, Shimoda T, Chijiki H, Kojima S, Sasaki K, Takahashi K, Makino S, Takizawa M, Takahashi M, Tahara Y, Shimba S, Shinohara K, Shibata S.	4. 巻 36
2. 論文標題 Distribution of dietary protein intake in daily meals influences skeletal muscle hypertrophy via the muscle clock	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 109336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109336.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimba S, Nakajima R.	4. 巻 142
2. 論文標題 Anti-doping and Pharmaceutical Sciences	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Yakugaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 101-102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.21-00169-F.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hasan N, Nagata N, Morishige JI, Islam MT, Jing Z, Harada KI, Mieda M, Ono M, Fujiwara H, Daikoku T, Fujiwara T, Maida Y, Ota T, Shimba S, Kaneko S, Fujimura A, Ando H.	4. 巻 49
2. 論文標題 Brown adipocyte-specific knockout of Bmal1 causes mild but significant thermogenesis impairment in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Metab.	6. 最初と最後の頁 101202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmet.2021.101202.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Koshi R, Matsumoto K, Imanishi Y, Kawato T, Sato S, Shimba S, Arai Y, Honda K.	4. 巻 63
2. 論文標題 Morphological characteristics of interalveolar septum and mandible in BMAL1 gene knockout mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Oral Sci.	6. 最初と最後の頁 83-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.20-0403.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 榛葉繁紀	4. 巻 78
2. 論文標題 末梢時計と生体機能	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 129-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 榛葉繁紀
2. 発表標題 Regulation of energy metabolism by the molecular circadian clock
3. 学会等名 International Convention of The Pharmaceutical Society of Korea (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井宏剛、北浦慧、高杉幸子、和田平、榛葉繁紀
2. 発表標題 脂肪細胞において時計遺伝子BMAL1はFGF21を介して全身のインスリン感受性を制御する
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 和田平、中嶋孝久、齋藤賢宏、高杉幸子、榛葉繁紀
2. 発表標題 シフトワークは胆汁脂質成分バランスの破綻をもたらす
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 児嶋朝香、鈴木彰悟、高杉幸子、石井宏剛、和田 平、榛葉 繁紀
2. 発表標題 マクロファージにおけるAh receptor (AhR)の欠損は肥満を促進する
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北浦慧、石井宏剛、高杉幸子、和田平、榛葉繁紀
2. 発表標題 マウス成獣期において時計遺伝子BMAL1は水代謝を制御する
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鈴木捺也、廣田幸奈、和田平、高橋真美、戸塚ゆ加里、榛葉繁紀
2. 発表標題 時計遺伝子Bmal1欠損は高脂肪食負荷による大腸がん発症リスクを増加する
3. 学会等名 第26回アディポサイエンスシンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石井宏剛、北浦慧、高杉幸子、和田平、榛葉繁紀
2. 発表標題 脂肪細胞における時計遺伝子Bmal1はFGF21の発現調節を介して全身のインスリン感受性を制御する
3. 学会等名 第26回アディポサイエンスシンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北浦慧、石井宏剛、高杉幸子、和田平、榛葉繁紀
2. 発表標題 マウス成獣期において時計遺伝子BMAL1は水代謝を制御する
3. 学会等名 第45回分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 和田平、坂井晶紀、宮内俊行、田辺真夕、石井宏剛、高杉幸子、榛葉 繁紀
2. 発表標題 Aryl hydrocarbon receptorによるアルコール性脂肪性肝炎(NASH)の肝線維化制御機構の解明
3. 学会等名 第45回分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井宏剛、北浦慧、高杉幸子、和田平、榛葉繁紀
2. 発表標題 時計遺伝子BMAL1による脂肪細胞ベージュ化の制御
3. 学会等名 第45回分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木彰悟、児嶋朝香、和田平、榛葉繁紀
2. 発表標題 マクロファージにおけるAh receptor (AhR)の欠損は肥満を増長する
3. 学会等名 第66回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮内俊幸、坂井晶紀、田辺真夕、和田平、榛葉繁紀
2. 発表標題 AhR によるNASH の肝線維化制御機構の解明と分子標的治療への応用
3. 学会等名 第66回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木捺也、和田平、高橋真美、戸塚ゆ加里、榛葉繁紀
2. 発表標題 時計遺伝子Bmal1欠損による大腸がん発症リスクの増加
3. 学会等名 第66回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小嶋海斗、石井宏剛、和田平、榛葉繁紀
2. 発表標題 時計遺伝子Bmal1による脂肪細胞アドレナリン 1受容体の発現制御
3. 学会等名 第66回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大河内隆史、和田平、榛葉繁紀
2. 発表標題 Aryl hydrocarbon receptor(AhR)によるコレステロール・胆汁酸代謝制御
3. 学会等名 第66回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井宏剛、北浦慧、高杉幸子、和田平、榛葉繁紀
2. 発表標題 時計遺伝子Bmal1による脂肪細胞ベージュ化の制御
3. 学会等名 第66回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井宏剛、北浦慧、高杉幸子、和田平、榛葉繁紀
2. 発表標題 時計遺伝子Bmal1による脂肪細胞ベージュ化の制御
3. 学会等名 第21回 次世代を担う若手のためのファーマ・バイオフォーラム 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井 剛、北浦 慧、高杉幸子、和田 平、榛葉繁紀
2. 発表標題 時計遺伝子Bmal1による脂肪細胞ベージュ化の制御
3. 学会等名 フォーラム2022 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 榛葉繁紀、石井宏剛、北浦慧、高杉幸子、和田平
2. 発表標題 時計遺伝子BMAL1による脂肪細胞のインスリン感受性制御とその生理的意義
3. 学会等名 第42回日本肥満学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 和田平、坂井晶紀、田辺真夕、石井宏剛、高杉幸子、榛葉繁紀
2. 発表標題 Aryl hydrocarbon receptorによる非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の肝線維化制御機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂井晶紀、和田平、田辺真夕、高杉幸子、榛葉繁紀
2. 発表標題 Aryl hydrocarbon receptorによる非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の肝線維化制御機構の解明
3. 学会等名 フォーラム2021 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和田平、田辺真夕、石井宏剛、高杉幸子、榛葉繁紀
2. 発表標題 NASH発症に伴う肝線維化の概日リズム
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和田平、田辺真夕、石井宏剛、高杉幸子、榛葉繁紀
2. 発表標題 NASH発症に伴う肝線維化の概日リズム
3. 学会等名 第25回アディポサイエンスシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榛葉繁紀, 和田平, 酢田 萌, 石渡彩華, 柴田恵里
2. 発表標題 脂肪組織における時計遺伝子Bmal1は精巣とのクロストークを通じてテストステロン合成ならびに前立腺重量を制御する
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅山 涼, 金沢 貴憲, 吉野 正洋, 藏野 匠, 鶴田 こむぎ, 山口 真侑, 鈴木 直人, 和田 平, 小菅 康弘, 榛葉 繁紀, 鈴木 豊史
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症モデルマウスにおけるsiRNA/細胞膜透過ペプチド修飾高分子ミセル複合体の経鼻投与後の脊髄内分布ならびに標的mRNAノックダウン効果
3. 学会等名 日本薬学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 和田平, 笠倉由貴, 松原惇, 山田彩加, 石井宏剛, 高杉幸子, 榛葉繁紀
2. 発表標題 Ah(ダイオキシン)レセプターは脂肪組織における肥満依存性の炎症誘発を介して糖尿病発症に関与する
3. 学会等名 フォーラム2020衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石井宏剛, 和田平, 榛葉繁紀
2. 発表標題 時計遺伝子Bmal1によるベージュ脂肪細胞の誘導とその意義
3. 学会等名 第64回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石井宏剛, 保科英樹, 和田平, 榛葉繁紀
2. 発表標題 時計遺伝子BMAL1による脂肪細胞の機能調節
3. 学会等名 第41回日本肥満学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石井宏剛, 保科英樹, 高杉幸子, 和田平, 榛葉繁紀
2. 発表標題 時計遺伝子BMAL1による脂肪細胞の機能調節
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和田平, 山本普子, 石井宏剛, 高杉幸子, 斎藤かおり, 鈴木正泰, 内山武人, 榛葉繁紀
2. 発表標題 アディポネクチンによるエネルギー代謝の概日リズム制御
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------